

Kantonsspital Liestal

B. HUG

Der Fall aus der Praxis (362)

Patientin: Frau B. M., geb. 11. 7. 1942

Anamnese und Befunde

Das *jetzige Leiden* begann einen knappen Monat vor Eintritt. Die Patientin hatte damals mit Angehörigen zwei Nächte auf einem Campingplatz in Stein am Rhein übernachtet und tagsüber Spaziergänge dem Rhein und Untersee entlang gemacht. An einen Zeckenbiss oder an lokale Hautveränderungen mag sich die Patientin nicht erinnern. Zwei Tage später begannen eine sieben Tage dauernde «Grippe» mit Adynamie, von retrobulbär ausgehende Kopfschmerzen und kontinuierliches Fieber zwischen 38,2 und 38,4 °C. Die Klinik remittierte spontan, so dass die Patientin in ihre Arbeit als kaufmännische Angestellte in einem Elektrofachgeschäft wieder aufnehmen konnte. Drei Wochen nach Symptombeginn traten heftigste, von den Augen ausgehende und in den Hinterkopf ausstrahlende Kopfschmerzen auf. Am nächsten Tag musste die Patientin wegen Übelkeit, Erbrechen und Fieber bis 39 °C den Notarzt beiziehen, welcher ihr Paracetamol verschrieb. Zwei Tage später begann der Hausarzt nach Abnahme von Blutkulturen mit der vorläufigen Diagnose eines Status febrilis mit Kopfschmerzen seit drei Wochen unklarer Ätiologie. DD: Sinusitis ethmoidalis. Die antibiotische Therapie bestand aus Amoxicillin/Clavulansäure per os. Das Fieber persistierte trotz Antibiotika mit Temperaturen um 39 °C. Die Patientin wurde uns vom Hausarzt zur weiteren Abklärung zugewiesen.

In der *persönlichen Anamnese* erwähnte die Patientin einen Status nach Hysterektomie 1984 und Tonsillektomie. Die *systematische Anamnese* war bland, ohne bekannte Allergien oder eben durchgeführte Impfungen; das Gewicht war konstant. Die *Familienanamnese* war bezüglich des jetzigen Leidens bland.

Die Patientin ist verheiratet, hat eine gesunde Tochter und einen gesunden Sohn.

In der *klinischen Untersuchung* fand sich eine 52jährige, psychisch verlangsamte Patientin bei klarem Bewusstsein, in reduziertem AZ und unauffälligem EZ. BD 120/80 mmHg, Puls 90/Min., regelmässig. Temperatur 37,4 °C unter Para-

cetamol. Im HNO-Bereich fanden sich eine weissbelegte Zunge, trockene Schleimhäute und weisse Stippchen im ganzen Rachenbereich. Die Lymphknotenstationen waren frei. Neurologisch war die Patientin bei Eintritt ausser der erwähnten leichten Bradyphrenie vollständig unauffällig, insbesondere zeigten sich kein Meningismus, keine fokalneurologischen Ausfälle und eine blande Fundoskopie beidseits. Die kardiovaskuläre, thorakale und abdominale Untersuchung fielen bland aus.

Im *Eintrittslabor* fand sich ein normales rotes Blutbild mit einem Hb von 15,5 g%, 228 000 Thrombozyten/mcl und eine leichte Leukozytose von 11 000/mcl mit 7,5 % stabkernigen und 62 % segmentkernigen Leukozyten. Bei der restlichen Differenzierung entfielen 14 % auf Monozyten und 16,5 % auf Lymphozyten. Eosinophile und Basophile waren nicht vorhanden. Die Blutchemie war bis auf eine leicht erhöhte ALAT (SGPT) von 43 U/l (<41) und Gamma-GT von 69 U/l (7 bis 32) unauffällig.

Differentialdiagnostische Überlegungen

Die Patientin bot bei Eintritt das klinische Bild einer *meningealen Reizung* ohne eigentlichen Meningismus oder Hinweise für eine Enzephalitis. Der gesamte neurologische Status war unauffällig. Es bestand ausschliesslich die subjektive Symptomatik. Ein *raumfordernder intrakranieller Prozess* konnte klinisch und mittels Schädel-CT ausgeschlossen werden. Die Hämatologie sprach gegen eine *akute bakterielle Infektion*. Ein *chronischer bakterieller Infekt* im Sinne einer Endokarditis wäre denkbar gewesen. Die zehn Blutkulturen ohne Bakterienwachstum sprachen dagegen. Ein *Infekt im HNO-Bereich* war bei negativem Rachenabstrich und dem normalen CT-Befund unwahrscheinlich. Die weissen Stippchen sprachen am ehesten für eine Moniliasis nach antibiotischer Therapie vor Spitaleintritt. Eine vaskulitische Genese war angesichts des normalen Palpationsbefunds der A. temporalis beidseits und der normalen bzw. negativen Befunde bezüglich zirkulierenden Immunkomplexen, c- und p-ANCA, antinukleären Antikörpern und

Korrespondenzadresse: Dr. B. Hug, Abteilung Innere Medizin,
Kantonsspital Liestal, Rheinstrasse 26, 4410 Liestal

Anti-DNS-Antikörpern unwahrscheinlich. Hinweise für ein Tumorleiden bestanden weder anamnestisch noch klinisch. Aufgrund der Klinik der meningealen Reizung entschloss man sich zur Liquorpunktion.

Weitere Abklärungen

Die *Liquorpunktion* (Tab. 1) kurz nach Eintritt zeigte eine leichte Erhöhung des Eiweissgehalts und eine zu 93 % mononukleäre Pleozytose. *Vaskulitisparameter* wie zirkulierende Immunkomplexe, antinukleäre Antikörper, Anti-DNS-Antikörper, p- und c-ANCA und der ANCA-Titer waren negativ. Der *Erregernachweis im Serum* war positiv bezüglich viraler Zeckenzephalitis (Frühsommermeningoenzephalitis, FSME), IgM und IgG. Die HIV-, HSV- und Borrelia-burgdorferi-Nachweise waren negativ. Positive VZV-IgG sprachen für eine durchgemachte Infektion. Die Verhältnisse Serum-Ig/Liquor-Ig sprachen gegen eine Infektion des Zentralnervensystems mit HSV, VZV, Masern und Mumps. Für Infekte mit CMV, Coxsackie-Viren, Salmonellen, Yersinien, Campylobacter und Treponemen lagen ebenfalls keine Hinweise vor. Insgesamt zehn Blutkulturen, eine Urin-, eine Stuhl- und die Liquorbakteriologie fielen negativ aus, ebenfalls der bei Eintritt durchgeführte Rachenabstrich. Die *technischen Untersuchungen* zeigten ein normales Röntgenthoraxbild, ein normales EKG und eine normale abdominale Sonographie. Das Schädel-CT samt Knochenfenster war ohne Befunde.

Diagnose

Frühsommermeningitis

- FSME-IgG und IgM positiv
- keine Impfprophylaxe
- Infektionsort höchstwahrscheinlich Stein am Rhein (CH)
- parainfektöser Mundsoor unter Antibiotikabehandlung

Verlauf

Klinik: Die Patientin wurde symptomatisch mit Paracetamol gegen Cephalaea und mit Metoclopramid bzw. Cisaprid gegen Übelkeit und mehrfaches galliges Erbrechen (bis zu fünfmal täglich) behandelt. Fokal-neurologische Ausfälle, Lähmungen der oberen Extremität, wie von Kuntzer et al. beschrieben, oder Ateminsuffizienz waren nicht zu beobachten. Es trat eine Photophobie ohne Sehstörungen oder Augenmuskellähmungen bei unauffälliger Fundoskopie beidseits auf. Die Symptomatik linderte sich nach Verdunkelung des Zimmers und besserte sich gegen Ende der Hospitalisation spontan. In der Kernspintomographie zwölf Tage nach Eintritt zeigten sich leichte Signalanhebungen der Meningen parietal und hochparietal beidseits, vereinbar mit einem Restzustand einer meningealen Reizung bei Status nach Meningitis. Es zeigten sich intakte intrazerebrale Strukturen. Hinweise für entzündliche oder demyelinisierende Prozesse waren nicht vorhanden. Labormässig persistierte die leichte Erhöhung der ALAT (SGPT) und der Gamma-GT. Die leichte Leukozytose ohne Linksverschiebung bei Eintritt normalisierte sich. Das CRP blieb im Normbereich.

Die Patientin konnte nach 19 Tagen Hospitalisation ohne Medikation nach Hause entlassen werden.

Tab. 1.

Liquorpunktion 1 (bei Eintritt)

minim trübe, nach Zentrifugieren orthochrome Flüssigkeit, Eiweissgehalt von 0,89 g/l, Liquor-/Serumglukose 4,2/7,6 mmol/l, Zellzahl 64/ μ l mit 6,5 % segmentkernigen und 93,5 % mononukleären Zellen

Erregernachweise:

- FSME IgG, Masern IgG und VZV IgG: erhöhter Titer*
- B. burgdorferi IgG und IgM Liquor/Serum, Treponemen (TPHA), Brucellen: negativ

* ohne Hinweise für ZNS-Infektion (intrathekale Produktion der IgG)

FSME = Frühsommermeningoenzephalitis

VZV = Varizella-zoster-Virus

Liquorpunktion 2 (7 Tage später)

orthochrome Flüssigkeit, Eiweissgehalt von 0,81 g/l, Liquorglukose-Serumglukose-Verhältnis von 3,2:6,7 mmol/l, Laktat von 2,0 mmol/l, Zellzahl 62/ μ l mit 100 % mononukleären Zellen

- FSME IgG positiv mit Nachweis der spezifischen intrathekalen Antikörperproduktion
- Tbc-Kulturen negativ; die restlichen Erregernachweise blieben unverändert

Isoelektrische Fokussierung: kein Nachweis oligoklonaler IgG-Banden

Liquorpunktion 3 (13 Tage nach Eintritt)

klare, orthochrome Flüssigkeit, Eiweissgehalt von 0,69 g/l, Liquorglukose 3,3 mmol/l, Laktat von 1,6 mmol/l, Zellzahl 53/ μ l mit 100 % mononukleären Zellen

Tab. 2. Erreger der aseptischen Meningitis.

häufig: Enteroviren, Arboviren*, HIV, HSV-2

weniger häufig: HSV-1, LCMV, Mumps

selten: Adenovirus, CMV, EBV, Influenza A, B, Masern, Parainfluenza, Röteln, VZV

* Dazu gehören die Flaviviren, früher als Arboviren Gruppe B bekannt, mit eingeschlossen FSME.

HIV = «human immunodeficiency virus», HSV = Herpes-simplex-Virus, LCMV = «lymphocytic choriomeningitis virus»,

CMV = Zytomegalievirus, EBV = Epstein-Barr-Virus,

VZV = Varizella-zoster-Virus

Kommentar

Die *Familie der Flaviviren* umfasst 67 bekannte Viren, von 29 menschliche Erkrankungen verursachen. Dazu gehören unter anderen das Gelbfiebertvirus, das Dengue-Virus, verschiedene Viren, die febrile Erkrankungen zum Teil mit Hautausschlägen verursachen, und die (Meningo-)Enzephalitisviren. Zu den letzteren gehören unter anderen die Erreger der St.-Louis-Enzephalitis, der japanischen Enzephalitis sowie die der russischen FSME und der zentraleuropäischen FSME. Die meisten der Viren werden von Vektoren wie Moskitos und Zecken übertragen. Einige sind Zoonosen und verbreiten sich beispielsweise zwischen Nagetieren und Fledermäusen ohne Arthropodenzwischenwirte. Das *Virusreservoir* der russischen Enzephalitiserreger und der zentraleuropäischen Enzephalitiserreger besteht aus jungen Zecken, Insektivoren und Nagetieren. Die er-

wachsenen Zecken übertragen das Virus durch Biss auf Haustiere und den Menschen. Erstere erkranken selbst nicht, mit Ausnahme von Hunden. Infektionen von Menschen durch Genuss von Rohmilch oder Käse infizierter Ziegen, seltener Schafen und Kühen, sind bekannt. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind nicht beschrieben. Die zentraleuropäische Frühsommermeningoenzephalitis kommt in *Endemiegebieten* Deutschlands, Tschechiens, der Slowakei, Ungarns, Österreichs und der Schweiz vor. Sie wird durch den Biss der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen. Unsere Patientin infizierte sich höchstwahrscheinlich mitten im grössten zusammenhängenden Endemiegebiet der Schweiz und Süddeutschlands mit der Ausdehnung von Friedrichshafen über Schaffhausen bis nach Waldshut und gegen Süden bis ins Zürcher Oberland. Andere Endemiegebiete sind zwischen Biel und Neuenburg, um Zug, rund um Thun und im Luzerner Seeland bekannt. Die Infektionen kommen, wie der Name sagt, vor allem im Frühling und frühen Sommer entsprechend der Zeckenaktivität vor. Die Morbidität wird in der Literatur mit 20 Fällen pro 100 000 Einwohner angegeben. Die Mortalität beträgt bei der FSME 1 bis 5 %, bei der russischen Enzephalitis 20 %.

Klinisch zeigt die FSME typischerweise einen biphasischen Verlauf. Nach einer Inkubationszeit von 7 bis 14 Tagen, die bei unserer Patientin etwas kürzer ausfiel, beginnt ein unspezifisches, grippeähnliches Syndrom mit Fieber, typischerweise von retrobulbär ausgehenden Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Nach einer wenige Tage dauernden, spontanen Remission kehrt das Fieber zurück, begleitet von den oben erwähnten Zeichen der aseptischen Meningitis. Fokal-neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle und Hirnnervenlähmungen sind Zeichen einer Enzephalomyelitis. Als weitere Komplikationen sind Hirnödeme, Lähmung der oberen Extremitäten und Ateminsuffizienz sowie Todesfälle beschrieben. In 20 % sind neuropsychiatrische Residuen zu erwarten.

Die *spezifische Diagnosestellung* erfolgt durch den ELISA-Nachweis der IgM und IgG im Serum und im Liquor des akut erkrankten Patienten. Der typische Befund besteht aus einer lymphozytären Pleozytose mit leicht erhöhtem Protein und normalem Glukosespiegel. Die totale Zellzahl übersteigt selten 1000/ml. Kurz nach Infektion kommt es zu einem raschen und fast gleichzeitigen Anstieg zuerst der IgM und dann der IgG im Serum. Die IgM sinken nach drei bis fünf Wochen, die IgG nach drei bis fünf Jahren wieder ab. Die Bestimmung der IgG ist bei der Diagnosestellung sehr zuverlässig. Der rasche Nachweis des FSME-Erregers mit

Polymerase chain reaction (PCR) ist zwar möglich, aber im Gegensatz zur Herpesenzephalitis bei fehlender therapeutischer Konsequenz nicht notwendig. Ein mindestens zweifacher Anstieg des Quotienten Liquor-IgG/Serum-IgG spricht für eine Infektion des Zentralnervensystems. Je höher der IgG-Titer im Serum ist, um so besser ist der Schutz gegen Reinfektionen (mündliche Mitteilung).

Therapeutisch sind keine spezifischen Möglichkeiten vorhanden. Die Therapie des akut erkrankten Patienten beschränkt sich auf Symptombekämpfung und Überwachung. Kopfschmerzen können mit Paracetamol und NSAR behandelt werden. Bei Verdacht oder Nachweis eines Hirnödems, einer wichtigen Komplikation der FSME, ist die prompte Behandlung angezeigt. Antikonvulsiva können bei Auftreten von epileptischen Anfällen notwendig werden. Mechanische Beatmung kann bei ausgeprägter Ateminsuffizienz indiziert sein.

Da keine spezifische Therapie bei FSME bekannt ist, kommt der *Prophylaxe* eine grosse Bedeutung zu. Es ist ein Aktiv- und ein Passivimpfstoff gegen FSME erhältlich. Mit dem Aktivimpfstoff geimpft werden sollten die Bewohner eines Endemiegebiets (z. B. Förster) und Touristen, die Ferien vornehmlich in einem Endemiegebiet mit Aktivitäten in der Natur (z. B. als Spaziergänger, Jogger, Pilzsammler) planen. Das Standardschema der Aktivimpfung besteht aus drei Injektionen in einem zeitlichen Abstand von ein bis drei Monaten zwischen der ersten und zweiten Impfung und neun bis zwölf Monaten zwischen der zweiten und dritten Injektion. Der Langzeitschutz tritt nach neun bis zwölf Monaten ein und dauert mindestens drei Jahre. Im Falle eines Zeckenbisses ohne Impfung kann bis zum vierten Tag nach Biss das FSME-Immunglobulin (Passivimpfung) angewendet werden. Die Wirkung tritt nach 24 Std. ein und dauert einen Monat. □

Bibliographie

- Mandell G. L., Douglas J. E., Bennett R. D.: Infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh u. a., 4th ed., 1995.
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed., 1994.
- Kuntzer T. et al.: Méningo-encéphalo-myélo-radicalite à flavivirus. Parésie bi-brachiale et insuffisance respiratoire. Schweiz. med. Wschr. 125, 634-638, 1995.
- Verbreitungsgebiet der FSME in Europa nach Angaben der einzelnen Länder und der WHO (Tick-borne encephalitis and haemorrhagic fever with renal syndrome in Europe; report on a WHO meeting in Baden, 3-5 October 1983, and Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1986 EURO Report and Studies 104, p. 3-51), Stand Januar 1995.
- Impfinformationen: Immuno Schweiz AG, Postfach 168, 8034 Zürich